

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-102817

(43)Date of publication of application : 26.06.1982

(51)Int.CI.

A61K 31/19

(21)Application number : 55-179900

(71)Applicant : KAKEN PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 18.12.1980

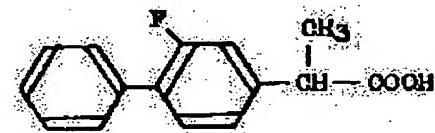
(72)Inventor : ISHII YUKIHISA

SAKAI YASUO
GOTO TAKAO
KITADA SHIGEKI
MASUDA KIYOSHI

(54) ANTIIPHLOGISTIC OPHTHALMOLOGIC AGENT**(57)Abstract:**

PURPOSE: The titled ophthalmologic agent useful for antiphlogistic eye disease, etc. after operation, having high effect even by its small amount, low local irritation, and high long-period stability, comprising flurbiprofen as an active ingredient.

CONSTITUTION: The titled agent comprising 0.001W0.5w/v, preferably 0.005W 0.2w/v 2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid (common name; flurbiprofen, FP for short) shown by the formula or its salt and 0.01W2w/c, preferably 0.1W1.0w/v one ore more of polyvinyl alcohol, methyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, etc., being adjusted to a pH of 5.0W8.0, preferably 6.5W7.5 with a buffer solution (e.g., NaH₂PO₄ and Na₂HPO₄ 12 H₂O). FP inhibits the biosynthesis of prostaglandins emigrated from eye tissue in operation, etc., makes operation easy, and controls effectively a complication or an inflammation after operation.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁 (JP)
⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭57-102817

⑫ Int. Cl.³
A 61 K 31/19

識別記号
ABL

府内整理番号
6408-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)6月26日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 8 頁)

⑭ 抗炎症眼科用剤

⑮ 特 願 昭55-179900
⑯ 出 願 昭55(1980)12月18日
⑰ 発明者 石井幸久
草津市木川町336番地の136
⑱ 発明者 坂井康夫
草津市東矢倉3丁目1番17号
⑲ 発明者 後藤孝夫

草津市東矢倉11番3号
⑳ 発明者 北田繁樹
守山市播磨田町280番地の15
㉑ 発明者 増田清
大津市一里山3丁目28番16号
㉒ 出願人 科研薬化工株式会社
東京都中央区日本橋本町4丁目
7番地
㉓ 代理人 弁理士 朝日奈宗太

明細書

1 発明の名称

抗炎症眼科用剤

2 特許請求の範囲

1 2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)
プロピオン酸またはその眼科学的に許容しうる塩を有効成分として含有してなる抗炎症眼科用剤。
2 2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)
プロピオン酸またはその眼科学的に許容しうる塩を0.001~0.5W/V%含有してなる特許請求の範囲第1項記載の抗炎症眼科用剤。
3 ポリビニルアルコール、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよびコンドロイチン硫酸ナトリウムの少なくとも1種を0.01~2W/V%含有してなり、かつ緩衝剤でpHを5.0~8.0に調整してなる抗炎症眼科用剤。

料用剤。

- 4 緩衝剤でpHが5.0~8.0に調整されてなる特許請求の範囲第1項記載の抗炎症眼科用剤。
5 (A) 2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)
プロピオン酸またはその眼科学的に許容しうる塩を0.001~0.5W/V%、(B)ポリビニルアルコール、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびコンドロイチン硫酸ナトリウムの少なくとも1種を0.01~2W/V%含有してなり、かつ緩衝剤でpHを5.0~8.0に調整してなる抗炎症眼科用剤。
6 (A) 成分の濃度が0.005~0.2W/V%である特許請求の範囲第5項記載の抗炎症眼科用剤。
7 (B) 成分の濃度が0.1~1.0W/V%である特許請求の範囲第5項記載の抗炎症眼科用剤。
8 pHが6.5~7.5である特許請求の範囲第5項記載の抗炎症眼科用剤。

3 発明の詳細な説明

本発明は新規な抗炎眼科用剤に関する。さらに、詳しくは、眼科領域の疾患で実施される手術を容易ならしめ、しかも術後点眼あるいはそれを加えた灌流液による眼内灌流により炎症の早期回復または炎症の軽減に、あるいは炎症性眼疾患の治療に有用な抗炎眼科用剤に関する。

白内障などの手術により眼局所に外傷を与えると組織からプロスタグランジン以下、PGsといふが生成され、遊出される。またこのような機械的刺激だけでなくペーチエット病などのある種のアドウ膜炎や眼内障毛様体発作時の前房水中にもPGsが多量遊出することが知られている。

ところでこのようにして遊出されたPGsは細胞や術後炎症を惹起したりまたは眼内圧を上昇させることが明らかにされている。そこで軟性白内障などの手術に際しては手術前にアトロシンなどで充分散瞳させてから手術するが、補中しばしば結膜が起り手術を困難にしている。したがつてこのような症状の原因になっている

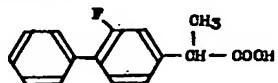
PGsの生成を阻害し、施術を容易ならしめ、術後の合併症や炎症を軽減させる目的でPGs生成阻害作用を有する非ステロイド性抗炎症剤のアスピリンやインドメタシンの内服が試みられている。

しかしこれらの薬剤は、内服により眼局所への薬物移行量が少ないため、多量に服用しないと効果が發揮されない。ところがアスピリンやインドメタシンの多量服用は消化管障害などの副作用を伴ない、臨床的には使用できない。

これらの副作用をなくし、できるだけ多くの薬剤を眼球内に移行させるには、直接眼球に点眼するかまたは眼球結膜に注入すればよい。前者についてはインドメタシンを油性製剤にしての使用が試みられているが、製剤の安定性や効力などがわるく有用な製剤となりえていないし、後者については抗PGs剤としてのボリフレチンホスファート (Polyphenoxin phosphate) を眼内障毛様体発作の患者の結膜下に注射し、眼压降下作用を認めているが、これも患者に対し

て苦痛を与え、眼痛やしみる感じが強いため日常臨床的には常用できない。

ところで、エス・エス・アダムス (S. S. Adams) らにより開発された非ステロイド系抗炎症剤フルビプロフェン (Flurbiprofen、以下、FPといふ) は下記の構造式および化学名を有し、イブフェナクト、イブプロフェンなどと同様に一連のシエニル酢酸誘導体で、抗炎症作用、鎮痛作用および解熱作用を有する。



2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)ブロピオン酸、すなわちFPを動物に内服せたばあいの抗炎症作用は、ラット後肢足趾カラゲニン浮腫に対してインドメタシンの14倍、アスピリンの250倍の抑制作用を示す。またモルモットの筋ホモジネート中のアラキドン酸からのPGs生成をFPはインドメタシンの10倍、アスピリンの2280倍も強く阻害する。

このようにFPはキニンまたはPGs系に対して強い抑制作用を有し、それは抗炎症性の強さにも比例している。その効力は既存の非ステロイド系抗炎症剤に比してもっとも強力である。また炎症性疼痛やそれに伴なう発熱に対しても強い効果がみられ、これらの作用もPGsによるところが多いといわれている。その他FPには生体膜の安定化作用、ATPase活性化作用、白血球および血白質の遊出抑制作用などがあり、これらが総合されて抗炎症作用、解熱作用、鎮痛作用が発揮されるものと考えられるが、主にPGs生成阻害作用に基づくものであろうと考えられる。

最近スザーン・エム・ボーデス (Steven M. Bode) らが14種の非ステロイド系抗炎症剤のうちにおけるアラキドン酸由来のPGs生成による紙圧上昇と房水中蛋白量の増加に対する抑制作用を比較し、FPの水溶液をはじめ、インドキソール (indoxole)、ボリソルベート松加メクロフェナミン酸 (meclofenamic acid)、インドメタシン

ン、クロニキシン (clonixin)などの歴歴がとくに抑制作用が強力であることを報告している (Invest. Ophthalmol., 15(10) 841~844 (1976) 参照)。しかしこれらはいずれも点眼剤として完成された製剤とはいせず、臨床上の使用に耐えうるものではなく、実用化されていない。

そこで本発明者らはPPをより適確により安全な眼科用剤として製剤化すべく、すなわちより低濃度で有効性を發揮しかつ局所刺激がより少なくしかも長期間安定な製剤化を目指して統一研究を重ねた結果、PPまたはその眼科学的に許容しうる塩を有効成分として含有してなる抗炎症眼科用剤を見出し、本発明を完成するにいたった。

本発明の眼科用剤のうち好ましいものは、(A) PPまたはその眼科学的に許容しうる塩を0.001~0.5% (w/v%, 以下同様)、(B) ポリビニルアルコール、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロースおよびコン

特開昭57-102817(3)

ドロイナン硫酸ナトリウムの少なくとも1種を0.01~2% 含有してなり、かつ緩衝剤でpHを5.0~8.0に調整し、効果性に保持された抗炎症眼科用剤である。

本発明は、PPによる抗炎症作用が眼内のPP濃度に依存し、その濃度は(B)成分の存在ならびに特定のpH領域で大巾に増大すること、しかもPPのヒトの眼に対する刺激が(B)成分の存在および特定のpH領域で減弱されること、さらにこのpH領域で長期間安定であるというまったく新たな知見を見出して、完成されたものである。

しかして本発明の眼科用剤は低濃度のPPによっても効果的に眼内PG生合成抑制作用を示し、かつ局所刺激などの副作用がなく、しかも長期間安定であり、PPのすぐれた薬理作用を発揮させうるさわめてすぐれた眼科用剤である。

本発明の眼科用剤において(A)成分として用いられるPPはラセミ体、D体、L体の並組合体およびそれらのナトリウム塩、カリウム塩、アミニン塩などのアルカリ塩がいずれも用いられる。

(A)成分の濃度は0.001~0.5%であることが必要であり、なかんづく0.005~0.2%が好ましい。(A)成分の濃度が前記範囲より低いとPG生合成抑制作用が顕著でなく、前記範囲より高いと局所刺激作用が発現し、いずれも好ましくない。

(B)成分は眼科用剤に粘性をもたらせて、角膜に対する(A)成分の親和性を増大させ、(A)成分の角膜透過性を促進してその眼内移行量を増大させる作用を有するものである。(B)成分としてはたとえばポリビニルアルコール、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、コンドロイチン硫酸ナトリウムが単独もしくは2種以上併用して用いられるが、製品の品質がよく揃っていることおよび溶解性がよいことなどからヒドロキシプロビルメチルセルロースが好ましい。

(B)成分の濃度は0.01~2.0%であることが必要であり、なかんづく0.1~1.0%が好ましい。(B)成分の濃度が前記範囲より低いと(A)成分の固

内移行量を増大する作用に乏しく、前記範囲より高いと製剤化が困難になるだけでなく、それ以上の効果も示さず、いずれも好ましくない。

本発明の眼科用剤はpH 5.0~8.0、好ましくは6.5~7.5に調整される。このpH領域は(A)成分の眼内移行量がよく、しかも涙液のpHに近く、刺激作用が減弱されるpH領域である。pH領域が前記範囲より大きいと(A)成分の眼内移行量が低下し、前記範囲より小さいと(B)成分の溶解性が低下し、いずれも好ましくない。

pH調整用の緩衝液としては眼科学的に許容しうるものであればとくに制限されないが、好ましいものとしては、たとえばリン酸塩、ホウ酸塩、草酸塩、酢酸塩またはトリス塩からなるものがあげられるが、このうちどくに好ましいものとしてはリン酸二水素ナトリウムとリン酸水素二ナトリウムの組合せがあげられる。

本発明の眼科用剤には前記成分以外にたとえばクロロブタノール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、ベンジルアルコ

ールなどの通常の保存剤や塩化ナトリウム、塩化カリウム、ホウ酸などの通常の添加剤を配合してもよい。

本発明の眼科用剤は、たとえば軟性白内障患者に手術の約2時間前から30分間隔で4回点眼すると手術時にPGF_{2α}生合成抑制効果を示し、虹膜などが起らず、施術をしやすくする。また術後の虹彩後粘着や瞳孔変化も少なくなる。

本発明の眼科用剤の調製法はとくに制限されないが、たとえば緩衝剤の水溶液に(I)成分を溶か溶解し、ついでこれに(II)成分と保存剤を溶か溶解し、えられた溶液に水を加えて所望の濃度に調整したのち除菌が過すことによって調製される。媒体の水としては通常滅菌精製水が用いられる。

つぎに実施例および比較例をあげて本発明の眼科用剤を説明する。

実施例1

第1表に示す处方にしたがつてそれぞれ眼科用剤を調製した。

REST AVAILABLE COPY

第1表 実施例1

成 分	実 施 例 1								
	実験番号1	実験番号2	実験番号3	実験番号4	実験番号5	実験番号6	実験番号7	実験番号8	実験番号9
PP (g)	0.01	0.05	0.1	0.1	0.1	0.005	0.2	0.1	0.3
リン酸二水素ナトリウム(純水) (g)	0.502	0.502	0.502	0.502	0.502	0.502	0.502	0.502	0.502
リン酸水素二ナトリウム(12水塩) (g)	2.280	2.280	2.280	2.280	2.280	2.280	2.000	2.280	2.280
クロロブタノール (g)	—	—	—	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	—
ベンジルアルコール (g)	0.5	0.5	0.5	—	—	—	—	—	0.5
ヒドロキシエチルセルロース (g)	0.7	0.7	0.7	—	0.7	—	—	—	0.7
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (g)	—	—	—	0.5	—	0.5	0.5	—	—
全 量 (ml)	100	100	100	100	100	100	100	100	100
pH	7.0	7.0	6.9	6.9	6.9	6.9	6.8	6.9	6.7

実験番号1～7および実験番号9の眼科用剤は、リン酸二水素ナトリウム（無水）とリン酸水素二ナトリウム（12水塩）を滅菌精製水に溶解した油液80mLにヒドロキシエチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースを添加し、強しく攪拌して完全に溶解せしめ、ついでPPとベンジルアルコールまたはクロロブタノールを添加して溶解せしめ、えられた溶液に滅菌精製水を加えて全量を100mLにしたのち除菌封消することによって調製した。実験番号4の眼科用剤は遮光容器中に保存したはいサンライトボックス（40～50℃、暗日6000ルクス以上）中に1カ月間放置しても何ら変化がなかった。

実験番号8の眼科用剤はリン酸二水素ナトリウム（無水）とリン酸水素二ナトリウム（12水塩）を滅菌精製水80mLに溶解し、ついでPPとクロロブタノールを添加し、約60%にて溶解せしめ、えられた溶液に滅菌精製水を加えて全量を100mLにしたのち、除菌封消することによって

調製した。

また実験番号10の眼科用剤は、ごま油100gにPPを0.1g添加し、加温下に攪拌溶解せしめて調製した。

これら眼科用剤について、つぎの試験を行なつた。

まず、実験番号6、実験番号1～3、実験番号7、実験番号9の各眼科用剤についてPP濃度と眼内移行量との関係を調べたところ、第1図のグラフをえた。

つぎにPPの眼内移行量を油性溶液と水性溶液との比較において行なつた。

実験番号8と実験番号10の各眼科用剤をウサギの目に50μL点眼し、点眼後10分、20分、30分、1時間、2時間、4時間および6時間目に前房水を採取し、前房水中のPP濃度（PPの眼内移行量）を測定した。結果を第2図に示す。

第2図からPPの房水中への眼内移行は油性溶液（ゴマ油）よりも水性溶液（リン酸緩衝液）の方がすぐれていることがわかる。

た。

しかしながら点眼時のウサギの挙動からpHが6以下的眼科用剤では、眼に対する刺激は相当強いものと考えられる。したがつて眼に対する刺激の強さと眼内移行を考慮して、実験に使用可能なpH範囲は6.5～7.5であると考えられる。

実施例3

（粘性基剤を添加したときの効果）

実験番号4と実験番号8の各眼科用剤を用いて前記と同様に処理して、前房水中のPP濃度を測定した。結果を第3図に示す。

第3図からPPの眼内移行量は、リン酸緩衝液のみのはいよりも粘性基剤（ヒドロキシメチルセルロース）を添加した方が約1.5倍すぐれていた。

実施例4

（眼に対する刺激作用）

(1) PP濃度の影響

実験番号1～3および実験番号9の各眼科用剤1滴（約35μL）を健常成人男子10人に点眼し、

第 2 図

	実験番号11	実験番号12	実験番号13	実験番号14	実験番号15
pH	5.43	6.16	6.75	7.75	8.02
前房中のPP濃度 mg/mL	1.76	1.65	1.00	0.66	0.30

第2図からPPの眼内移行量と眼科用剤のpHとの間に相関がみとめられることがわかる。すなわち眼科用剤のpHが高くなるとPPの眼内移行は必然に低下した。また眼科用剤のpHが5.4と8.0とでは前房水中濃度に約6倍の差がみられ

- 刺激の程度を判定した。結果を第4図に示す。
 第4図における刺激強度はつぎの基準によつた。
- : まったく刺激を感じない
 - + : わずかに刺激を感じる
 - ++ : 明確に刺激を感じる
 - +++: 強い刺激を感じる

第4図からPP濃度が0.2%以下なら人眼に対して耐えうることがわかつた。

(II) 実験番号4および実験番号8の各眼科用
 薬剤1滴を健常成人男子10人に点眼し、刺激の
 標准を判定した。結果を第4図に示す。判定基準
 は(I)と同じである。

第4図からPP(0.1%)水性眼科用剤に粘性基剤としてヒドロキシエチルセルロース(0.7%)またはヒドロキシプロピルメチルセルロース(0.5%)を添加した眼科用剤では目に対する刺激が減少することがわかる。

実施例5

(前房穿刺による房水蛋白質増加抑制作用)
 実験番号1および実験番号4、実験番号10お

より実験番号16(ひまし油100gに有効成分ヒドロキシエチルセルロース0.5gを溶解したもの。比較例)の眼科用剤をウサギの片眼に50μl前房穿刺剤3時間、2時間、1時間および0.5時間の合計4回点眼した。残りの眼には対応する眼科用剤の基剤のみを同様に点眼しコントロールとした。ウサギを固定し麻酔下で注射針を用いて前房水を採取し(一次房水)、房水採取後1時間半に再度房水を採取した(二次房水)。採取した各房水中の蛋白濃度をローリイ(Lowry)らの方法に準じて測定した。結果を第5図に示す。

第5図からPP水性眼科用剤0.01%(実験番号1)およびPP水性眼科用剤0.1%(実験番号4)はPP油性眼科用剤0.1%(実験番号10)またはイソドメタシン油性眼科用剤0.5%(実験番号16)に比して同等もしくはそれよりも大なる効果を発揮することがわかる。

以上からPP眼科用剤は臨床効果を示すに充分な眼内移行のあることが示唆され、濃度0.005~0.2%の範囲で臨床的にも有用な製剤として使

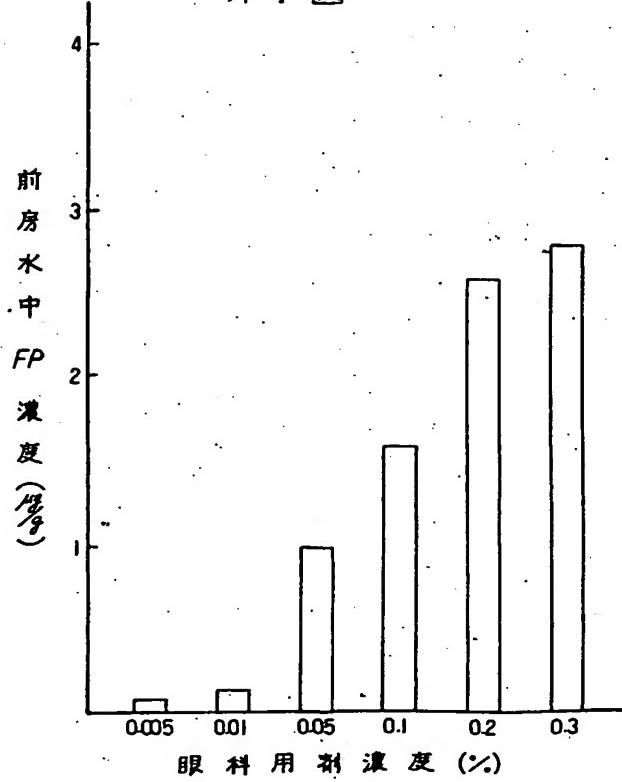
用できることが判明した。

4図面の簡単な説明

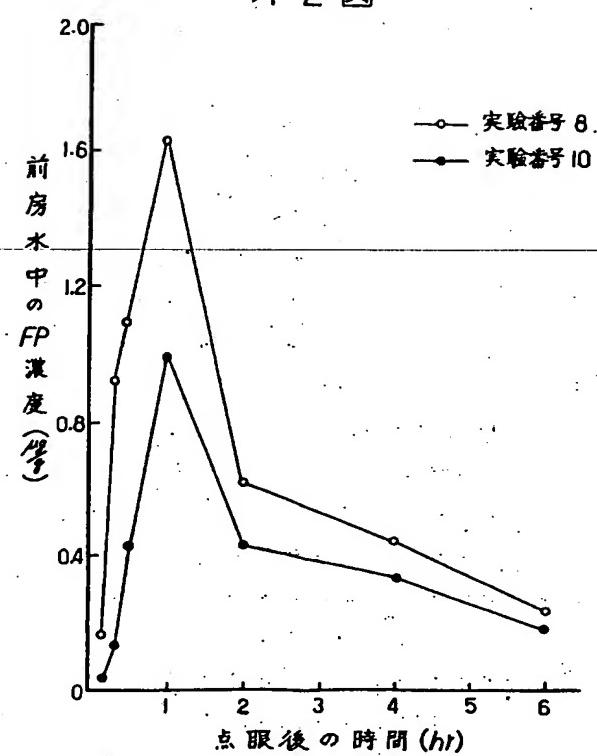
第1図は実験番号6、実験番号1~5、実験番号7、実験番号9の各眼科用剤についてPP濃度と眼内移行量との関係を示すグラフ、第2図は実験番号8および実験番号10の、第3図は実験番号4および実験番号8の眼科用剤をそれぞれウサギの眼に点眼したばあいの房水中のPP濃度の変化および眼圧の変化を示すグラフ、第4図は実験番号1~4および実験番号7~9の眼科用剤をヒトの目に点眼したばあいの刺激強度を示すグラフ、第5図は実験番号1、実験番号4、6および実験番号10、実験番号16の眼科用剤をウサギの目に点眼したばあいの房水蛋白質増加抑制作用を示すグラフである。

特許出願人 科研薬化工株式会社
 代理人弁理士 明日奈宗太郎
 宗利勝
 鈴木一

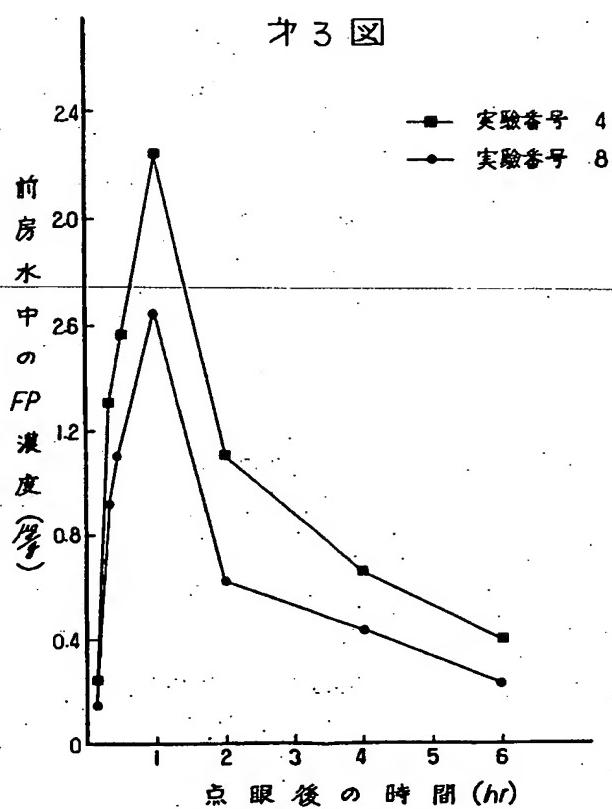
第1図



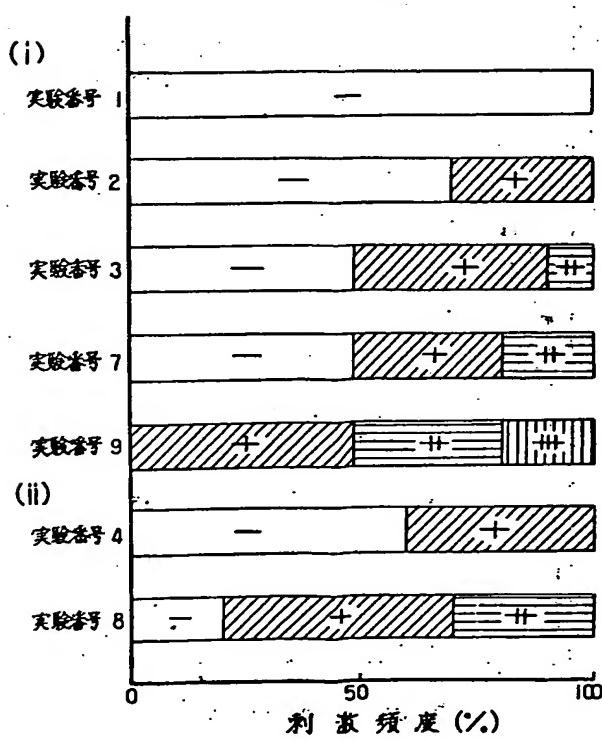
才2図



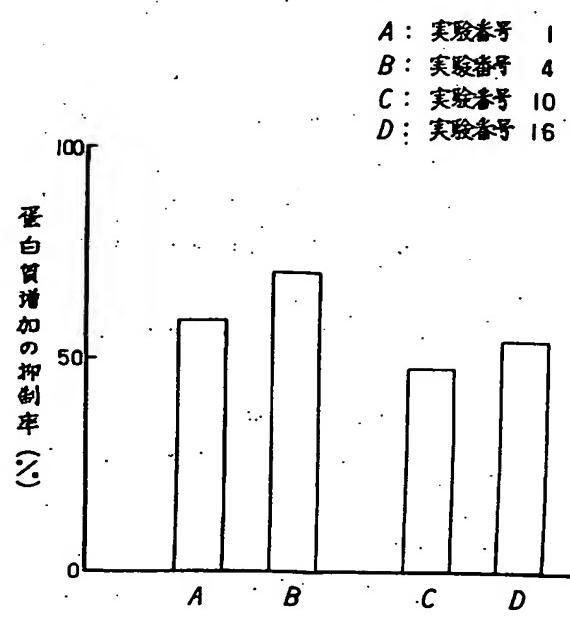
才3図



才4図



才5図



手 続 補 正 書 (自 発)

昭和 56 年 2 月 24 日

特許庁長官 岩 田 春 樹 殿

1 事件の表示

昭和 55 年 特許願 第 179900 号

2 発明の名称

抗炎症眼科用剤

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋本町4丁目7番地
 名称 カケンヤクカコウ
 科研薬化工業株式会社
 代表者 鎌 澄 雄一

4 代理人 T540

住所 大阪市東区京橋3丁目60番地 北川ビル
 氏名 (6522) 井理士 朝 日 奈 宗 太
 電話 (06) 947-8922 (内)

に示す。第1図から、PP濃度が0.005%以上の眼科用剤においては、PPが良好に眼内移行することがわかる。」と補正する。

- (b) 同15頁末行の「温度」を「濃度」と補正する。
- (c) 同16頁13~14行の「ヒドロキシメチルセルロース」を「ヒドロキシプロピルメチルセルロース」と補正する。
- (d) 同16頁19行の「実験番号1~3および」を「実験番号1~3、実験番号7および」と補正する。
- (e) 同19頁9行の「および眼圧の変化」を削除する。
- (f) 図面(第3図)を別紙添付の補正された「図面(第3図)」のとおり補正する。

7 附書類の目録

(1) 補正された図面(第3図)

1通

5 補正の対象

- (1) 明細書の「発明の詳細な説明」の補正
- (2) 図面

6 補正の内容

- (1) 明細書3頁2行の「抗炎症眼科用剤」を「抗炎症眼科用剤」と補正する。
- (2) 同6頁6行の「PGsによる」を「PGs生合成の抑制による」と補正する。
- (3) 同12頁第1表中、実験番号7のリン酸水素二ナトリウム(12水塩)の値の「2,000」を「2,280」と補正する。
- (4) 同14頁7~10行の「まず、実験番号6...グラフをえた。」を「まず、各種PP濃度の眼科用剤の眼内移行量について試験を行なった。すなわち、実験番号6、実験番号1~3、実験番号7および実験番号9の各眼科用剤をウサギの目に50μl点眼し、点眼1時間後に前房水を採取して前房水中のPP濃度(PPの眼内移行量)を測定した。その結果を第1図

第3図

